ALTERAÇÕES GENÉTICAS
associadas ao uso de
MEDICAMENTOS



Adilson de Oliveira Ferreira Júnior
Danielly Beraldo dos Santos Silva
Gérsika Bitencourt Santos
Maria Clara Garcia de Oliveira
(Organizadores)

Atena Editora
Ano 2023

LIGEM

ALTERAÇÕES GENÉTICAS
associadas ao uso de
MEDICAMENTOS



Adilson de Oliveira Ferreira Júnior
Danielly Beraldo dos Santos Silva
Gérsika Bitencourt Santos
Maria Clara Garcia de Oliveira
(Organizadores)

Atena Editora
Ano 2023

LIGEM

Editora chefe
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Editora executiva
Natalia Oliveira
Assistente editorial
Flávia Roberta Barão
Bibliotecária
Janaina Ramos
Projeto gráfico
Camila Alves de Cremo
Ellen Andressa Kubisty
Luiza Alves Batista
Nataly Evilin Gayde
Thamires Camili Gayde
Imagens da capa
iStock
Edição de arte
Luiza Alves Batista

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Alterações genéticas associadas ao uso de medicamentos

Diagramação: Nataly Evilin Gayde
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadores: Adilson de Oliveira Ferreira Júnior
Danielly Beraldo dos Santos Silva
Gérsika Bitencourt Santos
Maria Clara Garcia de Oliveira

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A466 Alterações genéticas associadas ao uso de medicamentos / Organizadores Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Danielly Beraldo dos Santos Silva, Gérsika Bitencourt Santos, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.

Outra organizadora
Maria Clara Garcia de Oliveira

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-1689-0
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.890231109

1. Genética médica. I. Ferreira Júnior, Adilson de Oliveira (Organizador). II. Silva, Danielly Beraldo dos Santos (Organizadora). III. Santos, Gérsika Bitencourt (Organizadora). IV. Título.

CDD 616.042

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

PREFÁCIO

Caro leitor,

É com grande honra e alegria que apresentamos o mais recente trabalho científico da Liga Acadêmica de Genética Médica da Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas - Minas Gerais). “Alterações Genéticas Associadas ao Uso de Medicamentos” surgiu a partir de um curso desenvolvido pela Liga no ano de 2022, que contou com aulas teóricas e posteriormente práticas a respeito do tema.

O assunto Genética Médica sempre chamou muito minha atenção, mesmo antes de ingressar na faculdade. Após ter o contato com a disciplina de Genética Médica e integrar a Liga de Genética Médica, pude aprofundar conhecimentos e desenvolver atividades nessa área. No ano de 2022, em colaboração com os demais integrantes da Diretoria da Liga e a Coordenadora Danielly Beraldo dos Santos Silva, desenvolvemos um Curso, com o tema “Análise de Mutações Genéticas Associadas à Toxicidade de Medicamentos”, abrangendo 3 módulos: Micronúcleo e alterações nucleares; Extração de DNA e PCR para identificação; Análise de mutações utilizando recursos de bioinformática, dispondo de aulas teóricas e práticas em cada um dos módulos. Para palestrar, contamos com a colaboração dos pós-graduandos Evandro Neves Lima e Thaís Cristina Ferreira dos Santos, além da Coordenadora Danielly Beraldo.

No cenário médico em constante evolução, é de suma importância que nós, como futuros médicos, pesquisadores e profissionais da saúde, compreendamos as implicações mais profundas a respeito das intervenções terapêuticas. Pensando nisso, desenvolvemos o curso e, posteriormente este ebook, com o objetivo de considerar atentamente os possíveis riscos associados ao uso dos mais diversos tipos de medicamentos. Associando ao tema de Genética, exploramos a análise do potencial mutagênico, genotóxico e citotóxico de tais fármacos.

Neste ebook, você encontrará uma exploração abrangente e meticulosa a respeito dos possíveis danos genéticos causados por medicamentos. Para um melhor entendimento, os capítulos foram divididos de acordo com as classes dos fármacos, sendo eles: analgésicos, antiepilépticos, antidepressivos e anti-inflamatórios.

Por fim, gostaria de expressar profunda gratidão aos demais Organizadores, Danielly Beraldo dos Santos Silva, Gérsika Bitencourt Santos e Adilson de Oliveira Ferreira Júnior; aos pós-graduandos; além dos demais

acadêmicos que participaram do desenvolvimento desta obra. E claro, agradecer a Liga de Genética de Médica, que desde 2017 traz oportunidades incríveis para os graduandos do Curso de Medicina, contribuindo com uma extensa formação extracurricular.

Atenciosamente,

Maria Clara Garcia de Oliveira.

SUMÁRIO

SOBRE OS ORGANIZADORES 1

CAPÍTULO 1 3

ANALGÉSICOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS NO DNA

Eduardo Augusto Lasmar Corrêa
Maria Clara Garcia de Oliveira
Ronan Canuto Rabello dos Reis
Danielly Beraldo dos Santos Silva

https://doi.org/10.22533/at.ed.8902311091

CAPÍTULO 2 14

ANTIEPILÉPTICOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS AO DNA

Taís Jassy da Silva Becker
Daniel Becker Fernandes Leite
Gérsika Bitencourt Santos

https://doi.org/10.22533/at.ed.8902311092

CAPÍTULO 3 21

ANTIDEPRESSIVOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS NO DNA

Gabriela Richard da Cunha Pereira
Maria Luíza de Oliveira Melo
Natasha de Amorim Malato
Danielly Beraldo dos Santos Silva
Gérsika Bitencourt Santos

https://doi.org/10.22533/at.ed.8902311093

CAPÍTULO 4 27

ANTI-INFLAMATÓRIOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS NO DNA

Maria Fernanda Santa Rosa Santos
Lara Cardoso Costa
Paula Rayssa Rodrigues
Thaís Cristina Ferreira dos Santos
Evandro Neves Silva
Danielly Beraldo dos Santos Silva
Gérsika Bitencourt Santos

https://doi.org/10.22533/at.ed.8902311094

ADILSON DE OLIVEIRA FERREIRA JÚNIOR - Acadêmico do terceiro ano de Medicina (2021-2027) na Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS-Alfenas). Em 2021 atuou como tesoureiro na Liga de Genética Médica (LIGEM). Em 2022, foi vice-presidente da LIGEM, membro da Liga de Emergência e Trauma (LET), membro do Projeto de extensão Lar São Vicente, integrante dos projetos de pesquisa sobre efeitos de antioxidação da *Miconia albicans* e avaliação de flavonoides em ratos diabéticos, foi monitor de Atividade de Extensão e organizou o V Simpósio de Genética Médica. Organizou o V Congresso Médico Acadêmico da Unifenas (COMAD) como tesoureiro. Atualmente (2023) é presidente da LIGEM, diretor de eventos da LET e monitor de Histologia II.

DANIELLY BERALDO DOS SANTOS SILVA - Professora e pesquisadora da Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS (Alfenas, MG) e Coordenadora da Liga de Genética (gestão 2019-2024). Graduada em Biotecnologia (2013) e Mestre em Biologia Geral/Bioprospecção (2015) pela Universidade Federal da Grande Dourados (Dourados-MS). Doutora em Genética e Melhoramento Animal (2019). Pós-Doutora (2021) pela UNESP-FCAV (Jaboticabal-SP). Possui experiência na área de genética e biologia molecular, atuando principalmente nos seguintes temas: marcadores moleculares, expressão gênica, genômica funcional e redes biológicas.

GÉRSIKA BITENCOURT SANTOS - Professora das disciplinas de Farmacologia e Bases Celulares e Moleculares na Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS -Alfenas), cursos de Medicina, Farmácia, Enfermagem, Nutrição, Odontologia, Psicologia e nos cursos de Especialização em Urgência e Emergência e Especialização em UTI. Membro da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) de Alfenas. Coordenadora das Ligas de Atenção Farmacêutica (LAF) e Farmacologia e Terapêutica (LAFT). Representante docente dos Colegiados dos cursos de Farmácia e Medicina. Possui graduação em Farmácia pela Universidade José do Rosário Vellano. Mestrado e Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Possui experiência em estresse oxidativo e testes bioquímicos para avaliação anti-inflamatória e antioxidante de compostos, além disso possui como linha de pesquisa o estudo de substâncias com potencial antidiabético em modelos animais.

MARIA CLARA GARCIA DE OLIVEIRA - Acadêmica do sexto período de Medicina (2021-2026) na Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas - Minas Gerais). Em 2021 atuou como secretária da Liga de Genética Médica (LIGEM). Em 2022 foi presidente da LIGEM, coordenadora de eventos do Projeto de Extensão Lar São Vicente de Paulo e monitora da disciplina de Genética Geral. Atualmente (2023), é presidente do Projeto Medicina de Rua, coordenadora

social da Liga de Medicina Legal, 2º secretária do Projeto de Extensão Lar São Vicente de Paulo e tesoureira do Projeto Recomeçar. Além disso, é integrante da IFMSA Brazil (International Federation of Medical Students' Association of Brazil, Liga de Medicina de Rua de São Paulo, Liga Humanizarte, e voluntária na Associação Médicos do Mundo desde 2022.

CAPÍTULO 1

ANALGÉSICOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS NO DNA

Data de aceite: 20/08/2023

Eduardo Augusto Lasmar Corrêa
Acadêmico do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0009-0005-0850-0637

Maria Clara Garcia de Oliveira
Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0009-0003-2937-3230

Ronan Canuto Rabello dos Reis
Acadêmico do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0009-0008-8448-7210

Danielly Beraldo dos Santos Silva
Docente no curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0000-0002-3144-7476

1. INTRODUÇÃO

Analgésicos são os medicamentos utilizados, na grande maioria das vezes, para o alívio ou redução de dores. Alguns necessitam de prescrição para o uso (analgésicos opiáceos), mas a maioria são de venda livre (analgésicos não opiáceos), gerando, até mesmo, um uso indiscriminado. Segundo *Stefhânia do Rego*, et al. (2015), no Brasil, cerca de oitenta milhões de pessoas praticam a automedicação. Dentre os fármacos mais utilizados, encontram-se a dipirona sódica e o paracetamol, cujo uso em excesso está associado a efeitos colaterais severos (REGO et al., 2015).

Além disso, o uso indiscriminado também pode ter o potencial de causar danos no DNA dos indivíduos. Diante de tal contexto, o objetivo deste capítulo foi reunir informações acerca do potencial mutagênico, genotóxico e citotóxico de analgésicos, assim como verificar se essa classe medicamentosa pode causar mutações pontuais em genes importantes para o metabolismo humano.

2. CLASSE DO MEDICAMENTO E USO

Os analgésicos não opiáceos, ou seja, que não necessitam de prescrição, possuem eficácia no combate contra dores musculares, ósseas, dentárias e cefaleias.

Porém, nem todos têm a capacidade de combater a inflamação. O ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e o paracetamol são alguns exemplos dessa classificação e são os medicamentos mais consumidos em Portugal, segundo a consultora norte americana IMS Health. Não muito diferente, no Brasil, os fármacos mais utilizados são: a dipirona sódica, cujo uso está associado a discrasias sanguíneas, e o paracetamol, que apresenta potencial hepatotóxico (REGO et al., 2015).

Os Anti-inflamatórios não esteroidais ou não hormonais (AINES) são muito utilizados na clínica, mesmo sem prescrição médica. Existem muitos AINES que são isentos de prescrição, e isso pode induzir a uma falsa ideia de que não se necessita de orientação para seu uso, gerando a problemática da automedicação, que, por diversas vezes, pode gerar efeitos colaterais. Tal uso irracional pode ocasionar problemas de saúde (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021).

Os AINES podem ser utilizados, de maneira geral, para tratamento de processos inflamatórios, dores, edema e febre (antipiréticos ou antitérmicos). Alguns AINES possuem uma grande eficácia na ação anti-inflamatória e podem ser utilizados para o tratamento de inflamações em ossos, articulações ou músculos. Enquanto outros, possuem uma baixa potência anti-inflamatória e portanto são mais utilizados para tratar dor e febre (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021).

Estes medicamentos possuem o mecanismo de ação relacionado com a inibição periférica e central da atividade das enzimas ciclooxigenases (*COX-1* e *COX-2*) e subsequente diminuição da biossíntese e liberação dos mediadores da inflamação (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021).

A enzima *COX-1* é constitutiva ou fisiológica, ou seja, é produzida e sintetizada pelos tecidos de maneira endógena e fisiológica. Pode ser encontrada em diversas partes do organismo, como por exemplo no endotélio do vaso, no qual produz prostaglandinas que são vasodilatadoras, o que, em quantidades adequadas, ajudam a controlar a pressão arterial. Os rins também produzem essas prostaglandinas que, neste local, por aumentarem a vasodilatação renal, aumentam o ciclo sanguíneo renal, sendo consideradas protetoras renais. Nas células estomacais, a enzima produz prostaglandinas que geram uma citoproteção gástrica, aumenta a vasodilatação e a chegada de bicarbonato, que controla o pH estomacal, e também aumenta a produção de muco. Outro local que necessita da ação da *COX-1*, é a plaqueta, sendo importante para o controle da hemostasia no local (HAWKEY, 2001).

Já a *COX-2* é indutiva ou patológica, ou seja, é induzida durante o processo inflamatório. Alguns marcadores inflamatórios possuem a capacidade de aumentar a *COX-2* e, assim, produzir mediadores inflamatórios em maior quantidade. São esses mediadores que sinalizam e promovem os sintomas da inflamação. Quanto mais *COX-2* é produzido, mais mediadores inflamatórios também são produzidos. Em alguns tecidos, a enzima também pode ser fisiológica. Por exemplo, nos rins, a *COX-2* produz prostaglandinas,

que são protetoras renais. Já nos vasos sanguíneos, ela produz as prostaciclinas que são substâncias com potência de vasodilatação (HAWKEY, 2001).

Os AINES não seletivos inibem *COX* de maneira geral, ou seja, tanto a *COX-1* quanto a *COX-2*. A maioria dos AINES presentes no mercado são não seletivos, como por exemplo o ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno, nimesulida, diclofenaco, cetoprofeno, ácido mefenâmico e o piroxicam. Já os AINES seletivos, inibem apenas a *COX-2*. Como exemplo, tem-se: rofecoxib, celecoxib, etoricoxib (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021).

Os analgésicos periféricos não são suficientes algumas vezes para solucionar quadros de dores moderadas a intensas. Nestes casos, utiliza-se um analgésico de ação central, sendo de primeira escolha os analgésicos opióides, principalmente para dores intensas. São fármacos controlados, usados cada vez mais pela população e que possuem risco de gerar dependência (LEAL; ALENCAR, 2020).

Esses medicamentos são derivados da planta papoula, onde é extraído o ópio, que possui substâncias analgésicas, como por exemplo a morfina. Todos os analgésicos opióides foram desenvolvidos através da molécula da morfina, através de modificações estruturais. Exemplos de medicamentos dessa classe: nalbufina, buprenorfina, metadona, fentanil, oxicodona, loperamida, naltrexona (LEAL; ALENCAR, 2020).

A crise de dependência pelo uso dos opióides começou pela prescrição excessiva e indiscriminada destas medicações, propiciando a dependência, overdose e até mesmo óbito. Estima-se 12 a 21 milhões de usuários no mundo inteiro, sendo que três quartos deles usam heroína e 80% dos consumidores são americanos. As vendas dessas medicações aumentaram cerca de 149% em 10 anos. Já no Brasil, uma pesquisa revelou que 1,3% da população faz uso de opióides e a incidência de heroína é de 0,09%. O país é o que mais consome estes fármacos na América do Sul (LEAL; ALENCAR, 2020).

Os opióides exógenos podem se ligar a receptores, dentre eles, o de maior afinidade é o receptor do tipo mi (presente no SNC, medula espinal, encéfalo intestino. Ao ligar, produz uma analgesia mais intensa. O maior infortúnio desses fármacos consiste em seus efeitos colaterais, que ocorrem quando acontece essa ligação aos receptores e podem incluir: sedação e sonolência, analgesia, miose, bradicardia, euforia, depressão ventilatória, constipação intestinal, rigidez muscular torácica, náuseas, vômitos, além de dependência e tolerância (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021).

De forma geral, o mecanismo de ação dos analgésicos opióides consiste na condução do impulso elétrico, que pode ocorrer de duas formas distintas, ao se ligar no receptor mi pré-sináptico ou pós-sináptico. Na primeira, ao ligar no receptor mi pré-sináptico ocorre o bloqueio do canal de cálcio, inibindo a exocitose do neurotransmissor. Já na segunda forma, quando ocorre a ligação com no receptor mi pós-sináptico gera a abertura do canal de potássio, hiperpolarizando o neurônio e dessa forma, não conduz impulso nervoso. Pelo fato de não ocorrer a condução do impulso, o quadro de dor é inibido (LEAL; ALENCAR, 2020).

3. MUTAGENICIDADE, GENOTOXICIDADE E CITOTOXICIDADE

3.1. Teste allium cepa

Esse teste é frequentemente usado para avaliar o potencial genotóxico, citotóxico e mutagênico de certos agentes por meio da análise de células meristemáticas oriundas de pontas de raízes da allium cepa (cebola), consistindo em um bioindicador ideal para uma avaliação primária de genotoxicidade (BAGATINI; SILVA; TEDESCO, 2007). Danos no DNA, como aberrações cromossômicas e distúrbios no ciclo mitótico são avaliados por esse teste (LEME; MARIN-MORALES, 2009). Além disso, também é capaz de mostrar a formação de micronúcleos e fragmentações do DNA (BAGATIN; SILVA; TEDESCO, 2007). O teste allium cepa possui alta sensibilidade, confiabilidade, rapidez, baixo custo, fácil manipulação, boa correlação com células de mamíferos, além de não requerer preparações prévias de amostras testadas, sendo uma vantagem em relação a outros testes (LEM; MARIN-MORALES, 2009).

3.2. Ensaio cometa

O Ensaio Cometa é muito útil e empregado largamente na avaliação de danos e reparos de DNA em células individuais, possibilitando a avaliação de genotoxicidade de substâncias (REGO et al., 2015). O termo “cometa” refere-se ao padrão de migração dos fragmentos de DNA, que apresenta carga negativa, através do gel de agarose para um polo positivo. Esta configuração permite a elaboração de três parâmetros para análise dos danos ao DNA: o comprimento da cauda, o DNA da cauda e o movimento da cauda do cometa (ALI et al. 2020).

3.3 Ensaio de micronúcleo

Consiste em um teste para avaliar a presença e a intensidade de danos cromossômicos em células expostas a agentes capazes de causar genotoxicidade e mutagenicidade. Os micronúcleos resultam de cromossomos acêntricos fragmentados ou inteiros, sendo formados pela expulsão cromossômica durante a divisão celular. Podem ser induzidos por agentes que são capazes de quebrar o DNA ou de interferir na formação do fuso durante a divisão celular (REGO et al., 2015).

3.4 Teste de Ames

O ensaio Salmonella/microssoma (teste de Ames) é muito usado para realizar avaliação do potencial mutagênico de diversos compostos, entre eles fármacos, utilizando cepas da bactéria Salmonella typhimurium (SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

O teste utiliza várias estirpes de Salmonella typhimurium com mutações já existentes,

as quais deixam as bactérias impossibilitadas de produzir histidina, um aminoácido essencial. Desta forma, as bactérias não são capazes de crescer e formar colônias num meio sem histidina. Quando expostas a uma substância que possa induzir mutações na região responsável pela síntese da histidina, ou próximo a ela, a função do gene pode ser restabelecida, permitindo que as células passem a produzir esse aminoácido. Expostas ao agente mutagênico, algumas células revertem, passam a proliferar e a formar colônias. Essa reversão demonstra a existência de alterações nos códons, o que permite à célula bacteriana a síntese do aminoácido e sua multiplicação (AIUB; FELZENSZWALB, 2011). A quantidade de colônias formadas depois da exposição de várias cepas bacterianas a uma gama de concentrações do composto em estudo está diretamente ligado ao seu potencial de mutagênese (GONÇALVES, 2016).

3.5 Teste de aberrações cromossômicas

O teste de aberrações cromossômicas detecta alterações tanto na estrutura (aberrações estruturais) quanto no número de cromossomos (aberrações numéricas) (ARAÚJO, 2014), constituindo um método fácil para se analisar os efeitos de diferentes agentes mutagênicos (HOSHINAL; MARIN-MORALES, 2005). Esse teste possibilita identificar falhas cromossômicas, quebras cromossômicas, falhas cromatídicas e quebras cromatídicas (ARAÚJO, 2014). É uma técnica simples, versátil e de relativo baixo custo (HOSHINAL; MARIN-MORALES, 2005).

3.6 Teste de troca de cromátides irmãs

O teste de troca entre cromátides-irmãs demonstra o potencial de mutagenicidade cromossômica de agentes químicos, como fármacos, por meio do dano ao DNA, pela recombinação mitótica (SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

4. GENOTOXICIDADE, MUTAGENICIDADE E CITOTOXICIDADE DOS ANALGÉSICOS:

Mesmo com a incidência de hepatotoxicidade relacionada ao paracetamol aumentada significativamente ao longo das últimas décadas, de acordo com a Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado (AASLD), grande parte da população ainda lança mão deste medicamento para o alívio de algesias. Além disso, nos Estados Unidos, Grã-Bretanha e em vários países da Europa, a intoxicação por esse medicamento é a causa mais comum de casos de Insuficiência Hepática Aguda (ALF) (CRUZ, 2021).

Na década de 1990, a potencial genotoxicidade do acetaminofeno (paracetamol) tornou-se um tópico de discussão, após várias publicações acerca do potencial de ligação de um metabólito ao DNA, o N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) (KIKLAND et al.,

2021). Este metabólito do paracetamol é uma espécie reativa de oxigênio, a qual pode levar à formação de outras espécies reativas, e estas são, provavelmente, a causa da genotoxicidade (CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 2018).

Em ratos, paracetamol em doses orais de até 2g/kg/dia por 3 ou 29 dias e de até 1g/kg/dia por 15 dias não induzem mutações relevantes em reticulócitos ou eritrócitos. Apenas leve hepatotoxicidade é observada, particularmente após dosagem prolongada (KIKLAND et al., 2021).

Por meio de Ensaio Cometa, efeitos genotóxicos do paracetamol em células meristemáticas de allium cepa foram evidenciados, demonstrando aumento expressivo das frequências de danos nas concentrações de 125 μg/mL, 250 μg/mL e 500 μg/mL. Já o aumento dos índices de danos foi observado nas concentrações de 250 μg/mL e 500 μg/mL, em relação a um grupo controle negativo (REGO et al., 2015). Já em peixes Rhamdia quelen expostos a dose de 0,25 μg/L de paracetamol foi observada genotoxicidade hepática (CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 2018).

Uma possível mutagenicidade pode ser observada pelo aumento de aberrações cromossômicas nas concentrações de 125 e 250 μg/mL, ao se aplicar o Teste Allium cepa. Mas por conta da baixa porcentagem de micronúcleos presentes, a mutagenicidade, nessas doses, não pôde ser comprovada (REGO et al., 2015). Todavia, em células da medula óssea de camundongos, o paracetamol, além de provocar aberrações cromossômicas, aumenta a frequência da troca entre cromátides-irmãs, aumentando os indícios de mutagenicidade (SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

A citotoxicidade causada pelo paracetamol, utilizando-se o método Allium cepa, é evidenciada pela diminuição do índice mitótico em várias concentrações, ao se comparar com um grupo controle negativo (REGO et al., 2015).

É verificado, portanto, que o acetaminofeno induz danos cromossômicos *in vivo* , mas muitos dos resultados positivos são questionáveis por causa de fatores como via inadequada de administração, impacto da toxicidade e lâminas não "cegas" antes da pontuação. O dano cromossômico ocorre apenas em exposições extremas e/ou tóxicas no caso de espécies animais mais resistentes aos efeitos hepatotóxicos do acetaminofeno (KIKLAND et al., 2021).

Utilizando-se o sistema Allium cepa, é observado aumento de aberrações cromossômicas na concentração de 125 μg/mL em relação a um grupo controle negativo. Entretanto, a mutagenicidade não pode ser garantida, pela baixa porcentagem de células micronucleadas presentes (CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 2018). Já, uma avaliação pelo teste de Ames com cepas da bactéria Salmonella typhimurium, na presença e na ausência de metabolização, demonstra que a dipirona possui baixo potencial mutagênico para a cepa TA100 (SOUZA; AQUINO; SILVA, 2020).

Com a execução do Ensaio Cometa, efeitos genotóxicos da dipirona foram evidenciados pelo aumento significante, em várias dosagens, das frequências de danos

e dos índices de danos, em relação a um grupo controle negativo. Seu metabólito N-nitrosodimetilamina é o principal causador do potencial genotóxico, além de também possuir potencial carcinogênico (CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 2018).

A avaliação da citotoxicidade da dipirona sódica, pelo sistema Allium cepa, nas concentrações de 250 e 500 μg/mL, permite ressaltar a diminuição do Índice Mitótico em relação a grupo controle negativo (CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 2018).

Estudos sobre o potencial genotóxico de opioides concluem que vários fármacos dessa classe provocam danos ao DNA, aberrações cromossômicas, estresse oxidativo, mutagenicidade, entre outras alterações (CARDOSO et al, 2022).

As técnicas laboratoriais mais empregadas na avaliação da genotoxicidade causada por opioides são: ensaio cometa, ensaio de micronúcleos, RT-PCR e ELISA. Por meio desses testes são evidenciados: aumento do comprimento da cauda do cometa, aumento de eritrócitos policromáticos micronucleados, aumento da frequência de mutações e aberrações cromossômicas, bem como o aumento da expressão de 8-hidroxideoxiguanosina (biomarcador de danos genômicos) (CARDOSO et al, 2022). A exposição em sequência ao tramadol, em ratos, provoca aumento dos níveis de 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) e de biomarcadores de estresse oxidativo em amostras de rim, cérebro e fígado, da mesma maneira que o aumento dos níveis séricos de parâmetros da função hepática e renal (COUTO et al., 2022).

A partir da exposição de camundongos a doses de 25mg/kg a 70 mg/kg de tramadol, usando-se o ensaio cometa, observa-se aumento do comprimento da cauda do cometa em células sanguíneas (COUTO et al., 2022), sendo os danos sofridos pelo ácido nucleico proporcionais à dosagem desse fármaco (ALI et al., 2020). Em paralelo, após exposição a 0,025 mg/kg de tramadol, outros estudos demonstraram redução no índice mitótico e elevada indução de aberrações cromossômicas e de micronúcleos em células da medula óssea de ratos (COUTO et al., 2022).

A genotoxicidade como consequência da exposição subaguda a tramadol gera danos genéticos predominantemente a nível químico/oxidativo, e não a nível da integridade estrutural do ácido nucleico (JORGE et al., 2022).

A duloxetina é um fármaco pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, utilizado no tratamento sintomático da depressão. Mas, também, a duloxetina é empregada no tratamento da fibromialgia, da dor relacionada à neuropatia diabética e das dores musculoesqueléticas crônicas (ARAÚJO, 2014).

Mesmo em doses terapêuticas, a duloxetina apresenta maior efeito genotóxico nas células hepáticas do que nas cerebrais. Certamente essa diferença se dá por conta do processo de biotransformação química que ocorre no fígado, onde a droga é submetida a vias de oxidação, metilação e conjugação, com ação de enzimas como CYP2D6 e CYP1A1

(GONZÁLEZ, 2021).

A análise de culturas de linfócitos incubados com concentrações crescentes de duloxetina possibilita observar redução estatisticamente relevante no índice mitótico, causando diminuição da proliferação celular, o que indica relativa genotoxicidade e citotoxicidade do fármaco (ARAÚJO, 2014). No que diz respeito à indução de micronúcleos em células sanguíneas de camundongos, a dulofaxina apresenta um efeito moderado (GONZÁLEZ et al., 2021).

A duloxetina, com relação à oxidação do DNA, pode produzir danos nas bases e açúcares, oxidação de nucleotídeos, quebras de fitas e perda de bases. No local das bases de DNA oxidadas, ocorrem quebras adicionais na fita de DNA, o que leva à migração do DNA. Esta migração possibilita a aplicação do ensaio cometa na detecção do potencial oxidativo da duloxetina. A replicação do DNA danificado pode levar à mutação genética, a qual pode dar origem a alterações proteicas (GONZÁLEZ et al., 2021).

5. MUTAÇÕES PONTUAIS EM GENES

5.1 Paracetamol

O Paracetamol, quando medicado em doses terapêuticas, é considerado seguro para a saúde. Entretanto, quando utilizado em quantidade acima dos valores recomendados, apresenta toxicidade. No fígado, em quadros de overdose aguda, a via da conjugação se torna saturada, acarretando em uma maior ocorrência de oxidação de Paracetamol por uma reação dependente do citocromo P450, que possui como produto final o N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) (LANGIT e AUERKARI, 2021).

A desintoxicação de NAPQI ocorre por meio de sua ligação com a glutationa (GSH). Conforme ocorre um aumento excessivo de NAPQI, os níveis de GSH celular tendem a diminuir, tornando incapaz a completa desintoxicação de N-acetil-p-benzoquinona imina. o NAPQI livre irá se ligar covalentemente a macromoléculas celulares. Ligações covalentes entre proteínas e NAPQI são frequentemente relacionadas à necrose hepática, além disso, a ligação covalente de NAPQI e DNA é considerada danosa ao ácido desoxirribonucleico (RANNUG, et al., 1994).

O estudo do efeito causado por altas doses de Paracetamol em células mamíferas relata aumento da troca de material genético em cromátides irmãs (SCE) e inibição da síntese de DNA decorrente da inibição da ribonucleotídeo redutase. Em exposição a Paracetamol por 2 horas, na concentração de 1 a 10 mM, cultura de células de Hamster V79 apresentaram cerca de duas vezes mais ocorrências de troca entre cromátides irmãs quando comparadas ao controle. Em experimentos realizados utilizando as células de Hamster V79 co-cultivadas com hepatócitos de ratos, ambos em exposição ao Paracetamol, comprovou-se que as duas culturas de células apresentaram SCE, portanto, compreende-

se que o metabolismo desse medicamento em hepatócitos não é um pré-requisito para que ocorram trocas genéticas em cromátides irmãs (RANNUG, et al., 1994).

A literatura aponta para que além das células de Hamster V79, os fibroblastos pulmonares de hamsters, células CHO-K1 e células tumorais mamárias de ratos TA3H2 também apresentam índice de troca de material genético em cromátides irmãs induzido pela exposição ao Paracetamol. Esses resultados indicam mutação do Paracetamol em células de mamíferos (RANNUG, et al., 1994).

5.2 Diclofenac

No fígado, o metabolismo do Diclofenac (DCLF), mediado pelo citocromo P450, leva a formação de 5'-hidróxidiclofenac e 4'-hidróxidiclofenac. Derivado do 5'-hídroxidiclofenac, p-benzoquinoneimina é sintetizada, sendo um composto capaz de realizar ligações covalentes com macromoléculas celulares em situações em que o GSH e o NADPH (agentes redutores) estão em baixas concentrações. A ligação entre p-benzoquinoneimina e macromoléculas celulares é reconhecidamente tóxica (HICKEY, et al., 2001).

A toxicidade do Diclofenac está relacionada, também, com a formação do metabólito n'5-di-hidróxidiclofenac, que é capaz de causar a perda de potenciais de membrana das mitocôndrias, que possuem papel na fosforilação oxidativa, e inchaço dessas organelas, acarretando na inibição da síntese de ATP (BORT, et al. 1999). Outra alteração celular observada em células após exposição ao Diclofenac é na transição de permeabilidade mitocondrial, sendo relacionada com danos ao rim (O'CONNOR, et al., 2003).

Quando exposto a grandes quantidades de Diclofenac, o corpo humano sofre danos: os túbulos proximais e distais podem apresentar lesão parcial ou total da mácula densa. Em seguida, os glomérulos sofrem encolhimento, hiper vacuolização e/ou inchaço, com células sem glicogênio dispersas por toda a região, em especial no córtex renal. Células da uretra também apresentam lesões leves à moderadas. Áreas de contato direto com o Diclofenac e sua metabolização apresentam necrose (HICKEY, et al., 2001).

A exposição a altas concentrações de DCLF causa apoptose. Isso se dá devido ao seu alto potencial causador de estresse oxidativo e a alta vulnerabilidade de macromoléculas celulares a radicais livres. A reação entre macromoléculas com agentes oxidativos, geralmente, culmina em morte celular por apoptose ou necrose (HICKEY, et al., 2001).

Em síntese, compreende-se que, em quadros de overdose de Diclofenac, os túbulos proximais e distais podem apresentar lesões na mácula densa de suas células, que podem ser parcialmente ou totalmente lesadas, glomérulos podem sofrer encolhimento, hiper vacuolização e/ou inchaço, além da presença de células sem glicogênio dispersas por toda a região, em especial no córtex. Células da uretra também apresentam lesões leves à moderadas. Áreas de contato direto com o Diclofenac e sua metabolização apresentam necrose (HICKEY, et al., 2001).

6. CONCLUSÃO

O uso de fármacos analgésicos está cada vez mais presente na realidade mundial e merece atenção no que diz respeito às consequências do uso indevido. Através de análises sobre a mutagenicidade, genotoxicidade e citotoxicidade foi possível evidenciar o potencial destes medicamentos em causar danos às moléculas de DNA, principalmente quando ocorre um uso incorreto, desrespeitando as doses terapêuticas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIUB, C.A.F; FELZENSZWALB, I. **Os Princípios do Teste de Ames (Salmonella/Microssomo) e sua Aplicabilidade**. Genética na Escola. Rio de Janeiro, v. 6, n. 2, p. 11-16. 2011.

ALI, Tayyaba et al. Genotoxicidade e capacidade de reparo do DNA de Mus musculus após a exposição oral ao tramadol. **Revista Saudita de Ciências Biológicas,** Riad, v. 27, n. 1, p. 12-27, 2020.

ARAÚJO, Daniella Bastos. **Genotoxicidade Humana e Fármacos Antidepressivos: Avaliação da Duloxetina em Culturas de Linfócitos.** 2014. Tese (Mestrado em Neurociências e Biologia Celular) - Universidade Federal do Pará, Belém, 2014.

Avaliação da toxicidade, citotoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade da dipirona sódica e do paracetamol em células meristemáticas de raízes de Allium cepa. Boletim Informativo Geum, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 7-15, dez. 2015.

BAGATINI, Margarete Dulce; SILVA, Antonio Carlos Ferreira da; TEDESCO, Solange Bosio. Uso do sistema teste de Allium cepa como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais, **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17,n. 3, Set. 2007.

BORT, Roque et al. **Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity**. **J**ournal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 288, n. 1, p. 65-72, 1999.

CARDOSO, C et al. Genotoxicidade induzida pelo consumo de opioides: uma revisão da literatura. **Revista Científica Internacional da Rede Acadêmica das Ciências da Saúde da Lusofonia**, Porto, n. 4, 2022.

CONGRESSO BRASILEIRO DE ECOTOXICOLOGIA, 15. 2018. Aracaju. **Anais do XV Congresso Brasileiro de Ecotoxicologia**. Aracaju, 2018, p. 349-350.

COUTO, Patricia et al. Mecanismos de genotoxicidade in vivo do tramadol: uma revisão bibliográfica. **Revista Científica Internacional da Rede Acadêmica das Ciências da Saúde da Lusofonia**, Porto, n. 4. p. 76-77, 2022.

CRUZ, Ryldene Marques da. **Avaliação da toxicidade aguda, atividade antinociceptiva, antipirética, cognitiva e mecanismos de ação de um análogo da tinoridina.** 2021. Tese (Doutorado em Produtos Naturais Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2021.

GONÇALVES, Liliana Sofia Dias. **Teste de Ames: Contributo para o estudo da genotoxicidade das águas**. 2016. Tese (Mestrado em Biologia Humana e Ambiente)Liliana Sofia Dias Gonçalves - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.

GONZÁLEZ, Álvarez Isela et al. Efeito genotóxico e oxidativo da duloxetina em tecidos cerebrais e hepáticos de camundongos. **Scientific Reports**, v.11, n. 1, Mar. 2021.

HAWKEY, Christopher J. **COX-1 and COX-2 inhibitors**, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, v. 15, n. 3, p. 801 - 820, Out 2001.

HICKEY, E. J. et al. **Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death**. Free Radical Biology and Medicine, v. 31, n. 2, p. 139-152, 2001.

HOSHINAL, Márcia M; MARIN-MORALES, Maria Aparecida. **Mutagenicidade de Efluentes de Refinaria, Avaliada pelo Teste de Aberrações Cromossômicas, em Allium Cepa**. 2005. Tese (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2005.

JORGE, Natália Andreia et al. Estudo dos mecanismos de genotoxicidade decorrentes da exposição subaguda a tramadol. **Revista Científica Internacional da Rede Acadêmica das Ciências da Saúde da Lusofonia**, Porto, n. 4. p.89, 2022.

KIKLAND, David et al. Uma avaliação abrangente do peso da evidência dos dados publicados de genotoxicidade do acetaminofeno: Implicações para seu potencial de risco carcinogênico. **Regulatory Toxicology and Pharmacology,** v. 122 , jun. 2021.

LANGIT, Ken Sekar; AUERKARI, Elza Ibrahim. **Genotoxicity and repair capability of DNA following the oral exposure to analgesic drugs:** A review. In: AIP Conference Proceedings. AIP Publishing LLC, 2021. p. 040007.

LEAL, Rafhael S.; ALENCAR, Guilherme A. de B. C. de. **Uso indevido e dependência de opioides: da prevenção ao tratamento**. Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 29-44, 2020.

LEME, Daniela Morais; MARIN-MORALES, Maria Aparecida. Teste Allium cepa no monitoramento ambiental: uma revisão sobre sua aplicação. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 682, n. 1 ,p. 71-81, jul/ago páginas. 2009.

O'CONNOR, Niall; DARGAN, Paul I.; JONES, Alison L. **Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs**. Qjm, v. 96, n. 11, p. 787-791, 2003.

RANNUG, U. et al. **An evaluation of the genetic toxicity of paracetamol.** Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, v. 327, n. 1-2, p. 179-200, 1995.

REGO, Stephânia et al. Avaliação da toxicidade, citotoxicidade, mutagenicidade e genotoxicidade da dipirona sódica e do paracetamol em células meristemáticas de raízes de Allium cepa. **Boletim Informativo Geum**, Teresina, v. 6, n. 4, p. 7-15, out./dez. 2015.

SANTOS, Isabelle Novaes Câmera; ESCOBAR, Otoniel Sampaio; RODRIGUES, Juliana Lima Gomes. **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO USO INDISCRIMINADO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES)**. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-REASE, São Paulo, v. 7, n. 5, p. 330-342, maio 2021.

SOUZA, CC; AQUINO, SF; SILVA, SQ. Ensaios toxicológicos aplicados à análise de águas contaminadas por fármacos. **Revista Engenharia Sanitária e Ambiental**, Ouro Preto, v. 25, n. 2, p. 217-225, Mar-Apr. 2020.

ANTIEPILÉPTICOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS AO DNA

Data de aceite: 20/08/2023

Taís Jassy da Silva Becker
Acadêmica do curso de Farmácia. UNIFENAS / Alfenas - MG.
https://orcid.org/ 0009-0001-1043-7738

Daniel Becker Fernandes Leite
Acadêmico do curso de Farmácia. UNIFENAS / Alfenas - MG.
https://orcid.org/0009-0005-6740-9577

Gérsika Bitencourt Santos
Docente nos cursos de Medicina e Farmácia. UNIFENAS / Alfenas - MG.
https://orcid.org/0000-0003-0849-2786

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição que afeta aproximadamente 50 milhões de indivíduos em todo o mundo (GALLUCCI NETO; MARCHETTI, 2005). Essa enfermidade impacta o sistema nervoso central, desencadeando respostas sensoriais anômalas que levam a crises convulsivas. Como resultado, os pacientes frequentemente recorrem a tratamentos medicamentosos com fármacos como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e ácido valpróico.

A intoxicação por antiepilépticos pode ocorrer por diversas razões, como automedicação, tentativas de suicídio, ingestão acidental ou até mesmo reações adversas decorrentes da utilização desses medicamentos (MARCOS M, 2011).

Contudo, a toxicidade desses medicamentos vai além dos danos temporários ou dos efeitos momentâneos em caso de intoxicação. Foi constatado que anticonvulsivantes, como o Levetiracetam, podem causar danos significativos ao DNA das células (KARDOOST et al., 2019).

O presente capítulo tem como propósito abordar o potencial genotóxico dos antiepilépticos e suas possíveis repercussões a longo prazo para os indivíduos que os utilizam. Dado que esses medicamentos são empregados diariamente para tratar as convulsões apresentadas pelos pacientes, busca-se por meio desta pesquisa contribuir para a compreensão na comunidade e fornecer uma visão mais aprofundada dos eventuais

riscos ao DNA que podem surgir do uso contínuo de antiepilépticos.

2. EPILEPSIA

De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), a epilepsia é uma condição caracterizada por crises convulsivas recorrentes, ocorrendo no mínimo duas vezes com intervalo superior a 24 horas. Além disso, o cérebro apresenta uma predisposição para recorrência de tais crises nos próximos 10 anos (FISHER et al., 2014).

2.1 Tipos de crises convulsivas

Segundo as diretrizes atuais da ILAE, é possível categorizar as crises convulsivas em três grupos principais:

- Crises generalizadas: Estas afetam mais de uma região cerebral, frequentemente resultando em uma perda temporária de consciência.
- Crises focais: Essas crises afetam uma área específica do cérebro, tipicamente resultando em movimentos involuntários e, em alguns casos, uma perda temporária de consciência.
- Crises de origens desconhecidas: Estas são crises para as quais a origem específica não pode ser determinada de imediato.

> [...]"As crises convulsivas também podem ainda ser subdivididas entre as que têm início motor, como as Mioclônicas por exemplo, e as que têm início não-motor, como a sensorial. No total existem ao menos 27 subclassificações das crises convulsivas" (MORSCH, 2021).

2.1.1 Tratamento da epilepsia

O tratamento da epilepsia envolve a utilização de anticonvulsivantes, tais como Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína e Lamotrigina. Esses medicamentos antiepilépticos demonstram eficácia completa em 50-80% dos pacientes. O termo "antiepiléptico" é frequentemente empregado como sinônimo de "anticonvulsivante" e descreve os medicamentos utilizados no manejo da epilepsia (RANG; DALE, 2007).

3. PRINCIPAIS CLASSES DE ANTIEPILÉPTICOS

3.1 Barbitúricos

Os barbitúricos, como o Fenobarbital, desempenham um papel relevante no tratamento da epilepsia. Segundo (PITHON; RUELLAS, 2008), o Fenobarbital é amplamente utilizado devido ao seu custo acessível e eficácia. Este anticonvulsivante potencializa a via do ácido gama-aminobutírico (GABA) nas sinapses e também age como

um depressor do Sistema Nervoso Central ao antagonizar a via glutamatérgica (FAVANO et al., 2011). No entanto, intoxicações por este medicamento geralmente estão relacionadas à dose administrada (OGA et al., 2008), e estudos recentes têm sugerido que mesmo em doses reduzidas, o Fenobarbital pode acarretar prejuízos à saúde (WHO, 2001). Sendo lipossolúvel, é frequentemente administrado via oral, metabolizado pelo fígado e excretado principalmente pela via renal, mantendo até 1/4 de sua forma inalterada (OGA et al., 2008).

3.2 Hidantoínas

As hidantoínas, incluindo a Fenitoína, desempenham um papel importante no controle de convulsões parciais e tônico-clônicas, sem induzir depressão no Sistema Nervoso Central (MACNAMARA, 2003). A absorção da Fenitoína é gradual, ocorrendo geralmente no duodeno. Esse medicamento possui alta afinidade por proteínas plasmáticas e pode ser deslocado de seu sítio de ação quando combinado com outros fármacos (SILVA, 2006). Seu mecanismo de ação está relacionado ao prolongamento da inativação dos canais de sódio, resultando em neurônios hiperpolarizados. Porém, os efeitos carcinogênicos em humanos têm sido objeto de questionamento e investigação (KOROLKOVAS, 1998).

3.3 Ácido Valpróico

Conforme indicado pela fabricante do medicamento "Depakote"/"Depakene", Abbott, o Ácido Valpróico/Valproato de Sódio é prescrito para terapia monoterápica ou coadjuvante no tratamento de convulsões parciais complexas e ausências. Embora o mecanismo de ação exato não seja completamente elucidado, observa-se um aumento dos níveis de GABA no cérebro com seu uso. O Ácido Valpróico é convertido em íon Valproato no trato gastrointestinal, e sua metabolização ocorre principalmente no fígado, sendo eliminado majoritariamente pela urina, com quantidades menores nas fezes e no ar expirado.

3.4 Iminostilbenos, como a Carbamazepina

A Carbamazepina (CBZ) é uma escolha de primeira linha no tratamento de convulsões parciais (CEREGHINO, 1974). Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio neuronal dos canais de sódio dependentes de voltagem. A CBZ estabiliza as membranas neuronais hiperexcitadas, inibindo descargas neuronais repetitivas e reduzindo a propagação de impulsos sinápticos excitatórios de neurônios despolarizados (BOURGEOIS, 1984). A absorção da CBZ é relativamente lenta e quase completa, e ela se liga fortemente às proteínas séricas, com cerca de 70-80% de ligação. A eliminação ocorre em aproximadamente 72% pela urina e 28% pelas fezes, segundo informações do fabricante GERMED.

3.5 Lamotrigina

De acordo com a bula profissional da fabricante EUROFARMA, a lamotrigina é indicada para o tratamento de convulsões parciais e crises generalizadas, incluindo tônico-clônicas. Seu mecanismo de ação envolve a atuação nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial, estabilizando membranas neuronais e inibindo neurotransmissores, principalmente o Glutamato. A absorção da lamotrigina ocorre rapidamente no intestino, e sua eliminação é predominantemente urinária, com apenas 2% eliminados nas fezes.

4. GENOTOXICIDADE

De acordo com FERREIRA, 2021 são consideradas genotóxicas as substâncias físicas, químicas e biológicas que têm a capacidade de provocar danos no DNA das células-alvo, resultando em mutagênese e carcinogênese. Essas substâncias interagem com o DNA, ocasionando erros que podem ter efeitos prejudiciais à saúde.

4.1 Principais alterações genéticas

Alguns medicamentos antiepilépticos podem apresentar potencial carcinogênico, como é o caso do fenobarbital. Estudos conduzidos com roedores expostos a esse medicamento revelaram danos cromossômicos, evidenciando dados relacionados a células carcinogênicas (SINGH, 2004).

Além disso, referências apontam que a Fenitoína pode reduzir a síntese de imunoglobulina e, consequentemente, diminuir os níveis de interferons em cerca de 20% dos usuários. Tal efeito pode ter implicações carcinogênicas (SINGH, 2004).

> [...]"Consistente com isso, a fenitoína é encontrada co-oxidada durante a biossíntese de prostaglandinas a um intermediário reativo de radical livre que é potencialmente culpado em embriopatias. A geração deste intermediário é regulada por uma hidrolase de epóxido microssomal, EPHX1"(SINGH, 2004)

A Carbamazepina é outro medicamento que requer atenção no que diz respeito à sua genotoxicidade. Isso ocorre devido à sua eliminação por meio da glucoronidação hepática, processo que é mediado por enzimas. Durante a gravidez, essas enzimas estão presentes em concentrações mais baixas, o que pode levar à ocorrência de polimorfismos fetais em resposta à exposição à carbamazepina e lamotrigina (FUCIC et al., 2010).

> [...]"A carbamazepina e a lamotrigina (feniltriazina) são agentes mutagênicos. No entanto, é importante colocar o metabolismo, eliminação e genotoxicidade dessas drogas na dinâmica do desenvolvimento pré-natal" (FUCIC et al., 2010).

O Valproato de sódio também é classificado como um anticonvulsivante com potencial genotóxico. Estudos conduzidos pelo FDA (Food and Drug Administration) destacam a importância de que mulheres em fase de gestação estejam alertas para o efeito

teratogênico desse fármaco, que pode afetar as funções cognitivas do feto (MEADOR et al., 2013).

Contudo, não apenas medicamentos como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital podem exibir efeitos genotóxicos de forma independente, sem necessariamente envolver complexas alterações no sistema farmacocinético do organismo. Esses medicamentos são metabolizados por enzimas do citocromo P-450, que podem ser suscetíveis a polimorfismos genéticos presentes em cerca de 1% da população. É crucial considerar que, para cada indivíduo, a resposta aos anticonvulsivantes deve ser analisada em conjunto com o uso de outras classes de medicamentos, uma vez que esses fármacos podem inibir o efeito das enzimas e alterar proteínas essenciais para o funcionamento adequado do medicamento (SILVADO, 2008).

> [...]“Existem diversas proteínas que realizam o transporte ativo de drogas através das membranas celulares, para dentro e para fora das células, regulando a concentração intracelular e protegendo-as dos efeitos deletérios de drogas.10 Dentre estas destaca-se a superfamília ABC (ATP-binding cassete), que atua na absorção e excreção de drogas no intestino, fígado, rins, barreira hemato-encefálica (BBB) e em diversos outros locais, ocorrendo diversos polimorfismos que afetam a distribuição de drogas no SNC”(SILVADO, 2008).

No que se refere à farmacogenética das drogas antiepilépticas, investigações conduzidas com pacientes em uso de Lamotrigina e Valproato de Sódio revelaram uma redução na metilação dos linfócitos. Esse fenômeno está associado a alterações na Linha 1 de nucleotídeos, resultando na diminuição dos níveis de vitamina B12 (NI et al., 2015).

> [...]“Um novo achado derivado do presente estudo foi que os níveis de hipometilação do amplicon MTHFR estavam presentes em pacientes com epilepsia que receberam monoterapia com VPA ou LTG. Até onde sabemos, esses achados representaram o primeiro estudo publicado no qual os níveis de metilação do LINE-1 e do amplicon MTHFR foram comparados entre pacientes tratados com AED com epilepsia e controles” (NI et al., 2015).

tabela 1

Detalhes de amplicons medidos e primers de PCR.

Gene	Primer para frente [1]	Iniciador reverso [2]	Comprimento do produto (pb)	unidade CpG
LINHA 1	TTTATTAGGGAGTGTTATAGTGGG	CAAAAACAAACAAACCTCCTTAAAC	430	23
MTHFR	GTTTGTAGTTATTTTTGGTTTTTAGTTTT	TAACCTAAATTCTCCCTCAAATTCC	443	20

Figura 1: “Efeitos da monoterapia com drogas antiepilépticas no metabolismo de um carbono e metilação do DNA em pacientes com epilepsia”

Fonte: Plos One

De acordo com FRICKE-GALINDO (2018), por meio de estudos de farmacogenética das Drogas Antiepilépticas (DAEs), foi constatado que essas substâncias podem estar relacionadas com a ocorrência de polimorfismos genéticos. Um exemplo é a Carbamazepina, que pode influenciar os alelos do gene GSTM1, potencialmente resultando em hepatotoxicidade e variações genéticas. Por outro lado, o Ácido valpróico demonstrou a capacidade de provocar mutações no gene EPHX1, contribuindo para a teratogenicidade, além de impactar o gene ABCC2, o que pode acarretar alterações neurológicas.

> [...] "Ao estudar as variantes genéticas de EPHX1 em mães de crianças com anormalidades crânio-faciais congênitas, tratadas com fenobarbital, se encontró que os polimorfismos EPHX1 113H e 139R são mais frequentes nas mães de crianças afetadas, e que o haplotipo EPHX1Y113/H139 na mãe confere um efeito protetor para os bebês gestados com baixo tratamento de fenobarbital sem desenvolver este tipo de malformações congênitas" (FRICKE-GALINDO et al., 2018).

5. CONCLUSÃO

A revisão da literatura existente sobre os antiepilépticos revela que há efeitos moduladores no DNA de indivíduos que fazem uso contínuo de fármacos como Carbamazepina, Lamotrigina e Fenobarbital, por exemplo. Esses efeitos têm sido associados a desdobramentos carcinogênicos e/ou teratogênicos, uma vez que há evidências substanciais desses impactos nos genes EPHX1, MTHFR e ABCC2, responsáveis pela síntese das vitaminas B12 e B9. Além disso, no caso específico do gene GSTM1, a Carbamazepina emergiu como a provável causa de polimorfismos genéticos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOURGEOUIS, BFD, Wad N. **Individual and combined antiepileptic and neurotoxic activity of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in mice**. J. Pharm. Exp. Ther. 1984;231:411-415.

Cereghino JJ, Brock JJ, Van Meter JC, Penry JN, Smith LD, White BG. **Carbamazepine for epilepsy: a controlled prospective evaluation.** Neurology 1974;24:401-410.

DOS. Manuela; CARVALHO. Santos. UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DEPARTAMENTO DE ANTIBIÓTICOS MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA DE PRODUTOS BIOATIVOS NOVAS MOLÉCULAS IMIDAZOLIDÍNICAS: FAVANO, A. et al. **BPR- Guia de Remédios. 10 ed. BPR- Consultoria**, Projetos e Comércio Ltda., 2011, p.405.

OGA, S. et al. Barbitúricos e Benzodiazepínicos. In: ALMEIDA, M. G.; LIMA, I. V. **Fundamentos de Toxicologia. 3 ed**. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 2008. p. 375- 387.

Guanzhong et al. **Effects of Antiepileptic Drug Monotherapy on One-Carbon Metabolism and DNA Methylation in Patients with Epilepsy**. PLOS ONE v. 10, n. 4, p. e0125656 , 27 abr. 2015.

FERREIRA. Rosinete. **CARACTERIZAÇÃO DE ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM ESTUDOS DE GENOTOXICIDADE E MUTAGENICIDADE**. 108-118, 2021.

FISHER, Robert S. et al.**A practical clinical definition of epilepsy**. Epilepsia v. 55, n. 4, p. 475–482 , ILAE, abr. 2014.

FUCIC, Aleksandra et al. Transplacental genotoxicity of antiepileptic drugs: Animal model and pilot study on mother/newborn cohort. **Reproductive Toxicology v. 30**, n. 4, p. 613–618 , dez. 2010.

FRICKE-GALINDO, I. et al. Farmacogenética de reações adversas a fármacos antiepilépticos. Neurologia v. 33, n. 3, p. 165–176 ,**Sociedad Espñola de Neurología**. Publicado por Elsevier España, S.L.U. abr. 2014.

GALLUCCI NETO, José; MARCHETTI, Renato Luiz. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos mentais associados à epilepsia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. 4, p. 323–328 , dez. 2005.

GSTM1 glutathione S-transferase mu 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. 2022.

KARDOOST, M. et al. **Genotoxicity assessment of antiepileptic drugs (AEDs) in human embryonic stem cells**. Epilepsy Research, v. 158, p. 106232, dez. 2019.

Korolkovas. **Dicionário Terapêutico Guanabara. 1997/1998**. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara-Koogan; 1997. Fenitoína; p. 158.

Marcos M. **Determinação de medicamentos antiepilépticos e anticonvulsivantes por UPLC-MS/MS [dissertação]**. Coimbra: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra; 2011.

MEADOR, Kimford J et al. **Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. The Lancet Neurology v. 12**, n. 3, p. 244–252 , mar. 2013.

PITHON, M. M.; RUELLAS, A. C. O. Avaliação clínica e radiográfica da influência do fenobarbital (Gardenal®) na movimentação ortodôntica: estudo em coelhos. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial. Maringá, v.13**, n. 1, p. 34-42, 2008.

RANG, H. P; DALE, M. M. Fármacos Antiepilépticos. In: **Farmacologia. 6. ed**. Rio de Janeiro:

Elsevier, 2007. Cap. 40, p.575-587. **“Tipos de convulsão: conheça 27 deles e os sintomas”.**

SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006.

SILVADO, Carlos. Farmacogenética e antiepilépticos (farmacologia das drogas antiepilépticas: da teoria à prática). **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology v. 14**, n. suppl 2, p. 51–56 , nov. 2008.

SINGH, G. **Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs.** Brain v. 128, n. 1, p. 7–17 , 17 nov. 2004.

WHO (World Health Organization). Some Thyrotropic Agents. Phenobarbital and its sodium salt. **IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. Lion, v. 79, p. 261-288, 2001.

ANTIDEPRESSIVOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS NO DNA

Data de aceite: 20/08/2023

Gabriela Richard da Cunha Pereira
Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0009-0006-9933-0676

Maria Luíza de Oliveira Melo
Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0009-0005-7151-6631

Natasha de Amorim Malato
Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0009-0004-9617-9507

Danielly Beraldo dos Santos Silva
Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0000-0002-3144-7476

Gérsika Bitencourt Santos
Docente no curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0000-0003-0849-2786

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição desencadeada pela redução de neurotransmissores, principalmente a serotonina e a noradrenalina. É definida como uma psicopatologia com etiologia complexa, afetando milhões de indivíduos globalmente. Dentre os sintomas associados, podemos citar a perda de iniciativa, redução da produtividade, alterações cognitivas, variações de humor, alterações psicomotoras e vegetativas, além de desinteresse geral. Essa enfermidade demanda tratamentos eficazes (CARVALHO, 2022; FOX, 2019; SOUZA, 2021).

A depressão é categorizada em leve, moderada e grave. No estágio inicial, a farmacoterapia não é recomendada, e outras abordagens como terapias cognitivas, comportamentais e psicoterapia interpessoal são utilizadas como tratamento de primeira linha. Quando o transtorno atinge níveis mais avançados (moderado e grave), e quando medidas não medicamentosas falham, a farmacoterapia é empregada (AZEVEDO, 2021; CARVALHO, 2022).

Dentre as classes de medicamentos empregados no tratamento de transtornos

depressivos, destacam-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina, os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da monoaminoxidase, os moduladores dos receptores 5-HT2 e os antidepressivos tetracíclicos e unicíclicos. Embora a eficácia dos tratamentos seja comprovada, alguns estudos indicam uma possível associação entre o uso de antidepressivos e danos ao DNA (KATZUNG, 2017).

Nesse contexto, o objetivo deste capítulo foi reunir informações acerca do potencial mutagênico dos antidepressivos.

2. CLASSE DE MEDICAMENTOS

2.1 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) representam uma classe de medicamentos cuja ação primordial consiste na inibição do transportador de serotonina. Atualmente, seis ISRSs compõem os antidepressivos mais frequentemente utilizados na prática clínica: Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina e Escitalopram. É relevante notar que a fluoxetina, a sertralina e o citalopram existem como isômeros. A popularidade dos ISRSs decorre, em grande parte, de sua facilidade de uso, segurança em casos de superdosagem, relativa tolerabilidade, custo acessível e amplo espectro de aplicabilidade (KATZUNG, 2017).

2.2 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina

Os IRSNs incluem a venlafaxina, o seu metabólito, a desvenlafaxina, a duloxetina e a levomilnaciprana. Todos os IRSNs ligam-se aos transportadores de serotonina e de norepinefrina, da mesma maneira que os ADTs. Entretanto, diferentemente dos ADTs, os IRSNs não exibem muita afinidade com outros receptores. A venlafaxina e a desvenlafaxina são compostos bicíclicos, já a duloxetina é uma estrutura em três anéis não relacionada com os ADTs (KATZUNG, 2017).

2.3 Antidepressivos tricíclicos

Os ADTs eram a classe dominante de antidepressivos até a introdução dos ISRSs nas décadas de 1980 e 1990. As diferenças químicas entre os ADTs são relativamente sutis. Porém, essa diferença mínima resulta em uma mudança substancial do perfil farmacológico. A imipramina é bastante anticolinérgica e atua como inibidor relativamente forte da recaptação de serotonina, bem como de norepinefrina. Em contrapartida, a desipramina é muito menos anticolinérgica e atua como inibidor mais potente e ligeiramente mais seletivo da recaptação de norepinefrina em comparação com a imipramina. Sua perda de popularidade provém da tolerabilidade relativamente menor em comparação com

agentes mais recentes, da dificuldade de seu uso e de sua letalidade em superdosagem (KATZUNG, 2017).

2.4 Inibidores da monoaminoxidase

Esses fármacos raramente são usados na prática clínica, devido à sua toxicidade e interações alimentares e medicamentosas potencialmente letais. Na atualidade, esses fármacos são usados sobretudo no tratamento da depressão que não responde a outros antidepressivos. Os IMAOs atuais incluem a fenelzina e a isocarboxazida, e as não hidrazinas, a tranilcipromina, a selegilina e a moclobemida. As hidrazinas e a tranilcipromina ligam-se de modo irreversível e não seletivo à MAO-A e MAO-B, ao passo que outros IMAOs podem ter propriedades mais seletivas ou reversíveis (KATZUNG, 2017).

2.5 Moduladores dos receptores 5-HT2

Acredita-se que dois antidepressivos atuem principalmente com antagonistas do receptor 5-HT2: a trazodona e a nefazodona. A principal ação da nefazodona e da trazodona parece consistir em bloqueio do receptor 5-HT2A. A inibição desse receptor em estudos realizados está associada a efeitos ansiolíticos, antipsicóticos e antidepressivos substanciais. Devido às suas meias-vidas curtas, é geralmente necessário fracionar a dose quando esses fármacos são usados como antidepressivos. Tanto a trazodona como a nefazodona apresentam metabólitos ativos que também exibem antagonismo dos receptores 5-HT2 (KATZUNG, 2017).

2.6 Antidepressivos tetracíclicos e unicíclicos

Vários antidepressivos não se encaixam perfeitamente nas outras classes. Entre esses fármacos estão a bupropiona, a mirtazapina, a amoxapina, a vilazodona e a maprotilina. A bupropiona assemelha-se à anfetamina na sua estrutura química e, tal como o estimulante, apresenta propriedades ativadoras do sistema nervoso central. A mirtazapina foi introduzida em 1994 e, como a bupropiona, é um dos poucos antidepressivos que não estão comumente associados a efeitos sexuais. A amoxapina e a maprotilina compartilham semelhanças estruturais e efeitos colaterais comparáveis aos dos ADTs (KATZUNG, 2017).

3. MUTAGENICIDADE, GENOTOXICIDADE E CITOTOXICIDADE DOS ANTIDEPRESSIVOS

Antidepressivos são medicamentos de uso prolongado administrados a inúmeros pacientes. Na avaliação da relação risco/benefício deve-se considerar que entre as várias reações adversas que esses medicamentos podem causar, a ocorrência de um efeito genotóxico e carcinogênico não pode ser excluída. Portanto, consideramos útil verificar até

que ponto os medicamentos de 3 das principais famílias utilizadas foram testados quanto ao seu potencial risco genotóxico e carcinogênico para humanos.

3.1 ISRSs

Estudos com um ISRS muito utilizado, o Citalopram, apontam que esse medicamento pode causar alterações de metilação do DNA em todo o genoma, conforme revelado pela ocorrência de metilação diferencial significativa em centenas de genes, bem como o impacto previsto nas vias de sinalização e/ou sistemas fisiológicos. Como exemplo dessas vias, podemos citar a responsável pela produção de ocitocina, regulada pelo gene OXT (*oxytocin/neurophysin I prepropeptide).* Tal gene é regulado negativamente pelo Citalopram. Como a ocitocina desempenha um papel significativo no parto e na ejeção do leite e também está implicada na cognição, tolerância, adaptação e comportamento sexual, sua regulação negativa por ISRSs pode ser uma das causas subjacentes da disfunção sexual observada em muitos casos durante o uso dessa classe de medicamento (KANHERKAR et al, 2018).

Estudos anteriores confirmaram os efeitos colaterais dos ISRSs na disfunção reprodutiva e neuroendócrina em modelos animais envolvendo alterações na expressão gênica ovariana e hipotalâmica, espermatogênese e produção de esteróides sexuais. Em um tratamento de um mês de duração do peixe-zebra macho com Citalopram, diferentes estágios da espermatogênese foram inibidos, enquanto o tratamento de curto prazo diminuiu a expressão de GnRH e genes relacionados à serotonina *TPH2* (Tryptophan Hydroxylase 2) e *SERT* (Serotonin transporter) (KANHERKAR et al, 2018).

3.2 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina

Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs) atuam no SNC como inibidores seletivos da recaptação de 5-HT e NE, o que pode elevar os níveis do neurotransmissor e de seus metabólitos oxidados, gerando um desequilíbrio redox no tecido nervoso e resultando em maior suscetibilidade a danos oxidativos. O efeito genotóxico desses antidepressivos também pode ser devido à sua estrutura química. Isso porque possuem dois grupos, o grupo fluorobenzeno (anel aromático) e o grupo nitro, o qual pode ser transformado em compostos nitrosos, formando moléculas alquilantes e produzindo dano genotóxico. Ainda, essa classe de antidepressivos pode ter um efeito indireto em organelas por meio de mecanismos desconhecidos que alteram a expressão de genes associados a: resposta ao dano do DNA, reparo do DNA, metabolismo energético, apoptose, proliferação de células de defesa antioxidante e progressão do ciclo celular (AHMADIMANESH et al, 2020).

No entanto, há poucos estudos que avaliam os diferentes tipos de IRSNs e os diferentes métodos e modelos utilizados para avaliar provável genotoxicidade tornam mais difícil provar algo devido à inconstância nos resultados. De forma geral, conclui-se que

IRSNs têm potencial de causar danos no DNA (AHMADIMANESH et al, 2020).

3.3 Antidepressivos tricíclicos

Estudos recentes apontam que antidepressivos tricíclicos têm a capacidade de induzir radicais livres e estresse oxidativo in vitro. Essas espécies derivadas de oxigênio causam danos no DNA (POST et al., 2000).

Estudos específicos com amitriptilina, um antidepressivo tricíclico muito utilizado, indicaram que o tratamento com essa droga induziu anormalidades cromossômicas estruturais e numéricas em células somáticas (medula óssea) e células germinativas (espermatócitos) em modelos animais. Além disso, a amitriptilina reduziu significativamente tanto o índice mitótico quanto a atividade meiótica após os diferentes tratamentos utilizados (HASSANANE et al., 2012).

4. CONCLUSÃO

O tratamento da depressão é frequentemente prolongado (>6 meses) e envolve alto risco de recorrência. Drogas usadas continuamente causam danos ao DNA devido à formação de radicais livres, e os danos ao DNA inevitavelmente ocorrem em qualquer momento de nossas vidas por causa dos radicais livres que são subprodutos do metabolismo celular que nos mantém vivos. Esses danos são reparados por sistemas naturais de reparo de DNA, tanto quanto possível. No entanto, pela influências ambientais, hábitos nocivos, alimentação prejudicada, uso inadequado de drogas e estilo de vida estressante, a capacidade do sistema de reparo natural do nosso corpo torna-se insuficiente para reparar todos esses danos. O acúmulo desses danos causa o desenvolvimento de doenças degenerativas, como o câncer, ou resulta em apoptose (BATTAL et al., 2013).

Portanto, na avaliação da relação risco/benefício para a prescrição de antidepressivos, deve ser considerado que, dentre as várias reações adversas a eles, a ocorrência de efeitos genotóxicos e carcinogênicos pode ser bastante provável considerando que a maioria dos tratamentos são de exposição longa e excessiva. Portanto, é considerada de essencial importância a avaliação do potencial genotóxico destas drogas (BRAMBILLA et al., 2009).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMADIMANESH, M., BALARASTAGHI, S., RASHEDINIA, M., & YAZDIAN-ROBATI, R. A systematic review on the genotoxic effect of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) antidepressants. **Psychopharmacology**. 2020.

AZEVEDO, Luiza Coimbra Leal de; SANTOS, Nathalia de Lima. **Tratamento farmacológico do transtorno depressivo maior: aspectos farmacogenéticos**. TCC-FARMÁCIA, 2021.

BRAMBILLA, G. et al. Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. **Toxicology**, v. 261, n. 3, p. 77-88, 2009.

BATTAL, D. et al. In Vivo Genotoxicity Assessment of Sertraline by Using Alkaline Comet Assay and the Cytokinesis-Block Micronucleus Assay. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, p. n/a-n/a, jul. 2013.

CARVALHO, Tayma Larissa Pontes de; MATTOS, Cecília Gomes dos Santos; DUARTE, Renata Aparecida Geralda. Farmacogenética associada ao tratamento da depressão: uma revisão de literatura. **Rede Ânima Educação**, 2022.

HASSANANE, M. S. et al. Genotoxic evaluation for the tricyclic antidepressant drug, amitriptyline. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 35, n. 4, p. 450–455, 18 Jan. 2012.

FOX, M. E. ; LOBO, Mary Kay. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 12, p. 1798–1815, 2019.

KANHERKAR, R.R. et al. The Effect of Citalopram on Genome-Wide DNA Methylation of Human Cells. **International Journal of Genomics**, v. 2018, p. 1–12, 25 jul. 2018.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. (Orgs.). **Farmacologia básica e clínica**. 13 ed. 2017.

POST, A. et al. Differential induction of NF-κB activity and neural cell death by antidepressants *in vitro*. **European Journal of Neuroscience**, v. 12, n. 12, p. 4331–4337, dez. 2000.

SOUZA, Ramon Costa; SOUZA, Letícia Costa; COSTA, João Bosco; *et al.* O uso de antidepressivos em estudantes da área da saúde / The use of antidepressives in students in the health area. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 40842–40852, 2021.

CAPÍTULO 4

ANTI-INFLAMATÓRIOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS NO DNA

Data de aceite: 20/08/2023

Maria Fernanda Santa Rosa Santos
Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0000-0002-4756-356X

Lara Cardoso Costa
Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0009-0003-4035-0478

Paula Rayssa Rodrigues
Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0000-0002-3362-7374

Thaís Cristina Ferreira dos Santos
Pós-doutoranda. CNPEM / Campinas - SP
https://orcid.org/0000-0003-2590-9432

Evandro Neves Silva
Pós-doutorando. UNIFAL / Alfenas - MG
https://orcid.org/0000-0002-4145-1401

Danielly Beraldo dos Santos Silva
Docente no curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0000-0002-3144-7476

Gérsika Bitencourt Santos
Docente no curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
https://orcid.org/0000-0003-0849-2786

1.INTRODUÇÃO

O presente capítulo aborda a associação presente entre os anti-inflamatórios e sua toxicidade.

1.1 Anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios são fármacos divididos em duas grandes classes, a saber: os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) ou glicocorticóides. Seu principal uso reside no tratamento de processos inflamatórios em geral, doenças autoimunes e reações alérgicas graves.

Para que um medicamento seja considerado AINE, ele deve, necessariamente, produzir estes três efeitos: anti-inflamatório, antitérmico e analgésico. Existem inúmeros AINEs no mercado, e a grande maioria consiste em fármacos inibidores de COX-1 e COX-2, classificados como inibidores seletivos e não seletivos (quando inibem ambas). A COX-1 e COX-2 são isoenzimas da cicloxigenase, que atuam como inibidores

diretos da síntese de prostaglandina e tromboxano a partir do ácido araquidônico. A COX-1, denominada constitutiva, é encontrada em plaquetas, células endoteliais vasculares, estômago e rins, estando envolvida na proteção da parede gástrica, agregação plaquetária e função renal. Por outro lado, a COX-2 está presente na inflamação (BATLOUNI, 2010; SILVA; PEREIRA, 2016).

Os AINEs não seletivos, que inibem tanto COX-1 quanto COX-2, são os mais antigos, e designados como tradicionais ou convencionais. Os AINEs seletivos para a COX-2 são designados COXIBEs. Nos últimos anos, a segurança do uso dos AINEs na prática clínica tem sido questionada (BATLOUNI, 2010).

1.2 Toxicidade dos anti-inflamatórios

Em 1829, o farmacêutico francês Henri Leroux e o químico italiano Raffaele Piria isolaram pela primeira vez a salicilina na forma cristalina, demonstrando seus efeitos antipiréticos. Somente em 1899, a produção em massa e a venda do ácido acetilsalicílico (AAS), comumente conhecido como aspirina, tiveram início. Com o aumento do uso desse fármaco, começaram a ser percebidos efeitos adversos, tais como azia, gastrite, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, dor epigástrica e náuseas (BRUM; ROCKENBACH; BELLICANTA, 2018).

Descobriu-se também que tais efeitos ocorrem devido ao fato de o AAS ser um inibidor inespecífico da ciclooxigenase (COX), enzima pertencente à via do ácido araquidônico. A partir dessa descoberta, novos fármacos passaram a ser sintetizados com o objetivo de serem cada vez mais seletivos, eficazes e com menos efeitos adversos (BRUM; ROCKENBACH; BELLICANTA, 2018).

Vale ressaltar que os efeitos adversos mais comuns desses fármacos ocorrem por meio do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais, sendo eles: cardiovasculares, renais e gástricos (CHAVES; RIBEIRO, 2022).

2. ANTI-INFLAMATÓRIOS

Globalmente, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são os medicamentos mais utilizados, frequentemente prescritos para doenças musculoesqueléticas reumáticas. No Brasil, os AINEs mais comuns incluem o ácido acetilsalicílico (AAS), nimesulida, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, piroxicam, meloxicam e diclofenaco, todos disponíveis apenas mediante prescrição médica. Por outro lado, os COXIBEs são fármacos altamente seletivos com efeitos adversos graves, como o infarto agudo do miocárdio. Além disso, existem os AINEs atípicos, como a dipirona e o paracetamol, que são analgésicos e antipiréticos comuns e possuem baixo potencial de redução da inflamação (DE ANDRADE AOYAMA et al., 2021).

Muitos países, como Canadá, Estados Unidos e Inglaterra, suspenderam o uso da dipirona, um medicamento frequentemente utilizado no Brasil, devido à ocorrência de quadros de agranulocitose e anemia. Entretanto, muitos estudos independentes e referências do fabricante exibem resultados duvidosos em relação a esse efeito. Além disso, várias pesquisas discordam sobre o medicamento com maior taxa de prescrição, embora o ranking permaneça o mesmo mencionado (DE ANDRADE AOYAMA et al., 2021).

Os AINEs agem inibindo especificamente a enzima COX, reduzindo assim a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas (PGs). As prostaglandinas têm ação vasodilatadora e são liberadas por mastócitos ativados em resposta a estímulos alérgicos. Essa inibição impede a ação de linfócitos e outras células envolvidas em respostas alérgicas ou inflamatórias, promovendo vasodilatação e inibição da adesão plaquetária. As prostaciclinas, predominantemente presentes no endotélio vascular, causam vasodilatação e inibição da agregação plaquetária, enquanto os tromboxanos, predominantes nas plaquetas, atuam de forma oposta, causando vasoconstrição e agregação plaquetária (LIMA et al., 2020).

Existem duas formas principais de COX: COX-1 e COX-2. A COX-1 é constitutiva e desempenha um papel importante na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, na homeostase vascular, na agregação plaquetária e na modulação do fluxo plasmático renal. Já a COX-2 é uma enzima induzível e aumenta sua expressão em processos inflamatórios. Ela está presente principalmente no cérebro, rins, ossos e sistema reprodutor feminino, sendo relevante para a modulação do fluxo sanguíneo glomerular e o balanço hidroeletrolítico. Além da inibição da COX, alguns AINEs possuem outros mecanismos de ação, como a redução da produção de interleucina 1 e a interferência em eventos intravasculares mediados pelo cálcio, entre outros (LIMA et al., 2020).

Mais recentemente, foi descoberta a COX-3, uma variante do gene da COX-1, expressa em níveis elevados no sistema nervoso central (SNC), coração e aorta. Essa enzima é seletivamente inibida por drogas analgésicas e antipiréticas como o paracetamol e a dipirona, além de possivelmente ser inibida por alguns AINEs. Essa inibição pode reduzir a sensação de dor e, possivelmente, a febre (LIMA et al., 2020).

3. MECANISMO PELO QUAL OS ANTI-INFLAMATÓRIOS GERAM TOXICIDADE

Inicialmente, é fundamental destacar que o principal mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é a inibição da enzima ciclooxigenase (COX), a qual interfere tanto nos processos de origem central quanto periféricos. Dessa forma, tal interferência atua na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas E2, em prostaciclinas e em tromboxanos (LUCAS et al., 2018).

Existem algumas enzimas ciclooxigenases, como a COX-1, que tem papel constitutivo, e a COX-2 que é induzida. A primeira, está sempre presente no organismo,

colaborando para o funcionamento fisiológico dos órgãos, e sua inibição, por sua vez, produz efeitos, como lesões às mucosas, lesão renal, alterações hemodinâmicas e distúrbios da função uterina, sendo estes efeitos indesejados, que levam à toxicidade. Já a COX-2, é induzida pelos processos inflamatórios (SCHALLEMBERGER; PLETSCH, 2014) e ativada pelas citocinas pró-inflamatórias (LUCAS et al., 2018).

Ademais, a ação anti-inflamatória dos AINEs está vinculada à inibição da COX-2, que resulta fisiologicamente em vasodilatação, em edema, de modo indireto, e em dor. Entretanto, os efeitos indesejáveis, quando utilizados para casos inflamatórios, advêm, em parte, da inibição da COX-1(SCHALLEMBERGER; PLETSCH, 2014).

Dessa forma, sugere-se que a inibição da COX-2 seja responsável pelos efeitos terapêuticos dos AINEs, enquanto que a inibição da COX-1 é responsável pela toxicidade desses agentes (PANCOTE; DE TOLEDO, 2014).

Assim, ao inibir as COXs, os AINEs podem provocar uma série de efeitos colaterais, como diarreia, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, úlcera péptica, disfunção e falência renal, inibição da agregação plaquetária, dentre outras reações (SCHALLEMBERGER; PLETSCH, 2014).

Quanto à toxicidade dos AINEs, essa característica está vinculada ao seu fator genético, em relação à atuação dos aminoácidos, em especial. Isso porque, se comparando o sítio ativo da COX-1 ao da COX-2, mais especificamente onde ocorre interação com ácido araquidônico, foi observado que, ambas enzimas apresentam resíduos de aminoácidos, com exceção da substituição que ocorre do aminoácido isoleucina, nas posições 434 e 523, presentes na COX-1, pelo aminoácido valina presente na COX-2. Essa diferença poderia levar a alteração no tamanho da cavidade em que se ligariam os fármacos, o que, consequentemente, leva à toxicidade, devido à maior interação (PANCOTE; DE TOLEDO, 2014).

Na estrutura co-cristalizada da COX-1, o aminoácido arginina 120, localizado próximo ao canal de entrada da enzima, participa da interação com o íon carboxilato por meio de ligação covalente, presente nos AINEs convencionais. Contudo, este mesmo resíduo não interage com inibidores seletivos da COX-2, permitindo, assim, que se busque a redução da toxicidade e o aumento da seletividade em virtude do avanço na descoberta de novos agentes anti-inflamatórios (PANCOTE; DE TOLEDO, 2014).

Entretanto, recentemente, foi relatado que a toxicidade gastrintestinal dos AINEs é, em parte, devido à presença do grupamento carboxílico presente na estrutura química dos anti-inflamatórios. (LOBATO; WIIRZLER; CUMAN, 2019). Isso porque, o uso prolongado deles pode levar ao aparecimento de ácido salicílico, que leva a uma intoxicação crônica, que se manifesta principalmente na forma de zumbido, confusão, perda auditiva, psicose, delírios, estupor, coma e edema pulmonar (MARQUEZ; SERAFIM, 2022).

Além de estar associado a eventos cardiovasculares e a múltiplas interações medicamentosas, o uso de AINEs, especialmente em idosos, está associado a um alto

risco de toxicidade gastrointestinal e insuficiência renal (MARQUEZ; SERAFIM, 2022).

Existe uma série de razões pelas quais os pacientes idosos são mais suscetíveis à nefrotoxicidade do AINEs. Tal afirmativa deve-se ao próprio metabolismo desse grupo, já que apresentarão, em geral, menores concentrações da proteína albumina, o que resulta no aumento dos níveis de droga livre, uma vez que a medicação se adere a tal proteína e é distribuída de maneira mais lenta ao local a que foi destinada para exercer sua ação (MELGAÇO et al., 2010).

Além disso, pacientes idosos também apresentam um nível de água corporal reduzido, o que proporciona maiores concentrações dos AINEs, além de possuírem o metabolismo hepático mais lento, o que pode levar a um aumento da concentração sanguínea dos fármacos (MELGAÇO et al., 2010). Além disso, como a COX-1 e a COX-2 estão presentes nos rins, todas as classes de AINEs podem causar, em maior ou menor grau, lesão ao órgão (DA SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

3.1 Toxicidade dos anti-inflamatórios mais conhecidos.

Autor/ Ano	Anti-inflamatório	Mecanismo de ação	Toxicidade	Conclusão
SOUSA, et al (2016)	Nimesulida	Inibe preferencialmente a COX-2, que está mais associada à inflamação, enquanto tem uma menor ação sobre a COX-1, que está relacionada à proteção da mucosa gástrica. Ao inibir a COX-2, a nimesulida reduz a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias, aliviando a inflamação e a dor. No entanto, como também inibe parcialmente a COX-1, a nimesulida pode ainda causar efeitos colaterais gastrointestinais, embora em menor intensidade quando comparada a outros AINEs não seletivos. O mecanismo de ação da nimesulida é semelhante ao de outros AINEs, mas sua seletividade em relação à COX-2 pode torná-la uma opção mais segura para algumas situações clínicas específicas	O uso abusivo de AINEs em pacientes que já estão tomando diuréticos para controle de doenças cardiovasculares pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca, bem como causar alterações no equilíbrio hidroeletrolítico e reatividade vascular. Esses medicamentos também podem interferir nos efeitos anti-hipertensivos de algumas classes de agentes, especialmente aqueles que agem através da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras, como diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores. O uso de inibidores específicos da COX-2, assim como outros AINEs, pode levar a alterações renais, como edema periférico, hipertensão e inibição da excreção renal de água e sódio. A hepatotoxicidade também é um risco, especialmente no caso da nimesulida, que é principalmente eliminada pelo metabolismo hepático e pode causar danos às células hepáticas. Por fim, o uso de inibidores da COX-2 durante a gravidez pode aumentar a incidência de ducto arterioso patente nos fetos, uma vez que a COX-2 é essencial para o fechamento do ducto arterioso durante esse período.	O uso excessivo da nimesulida pode prejudicar a saúde do paciente, levando a problemas hepáticos e renais quando utilizada em conjunto com outras substâncias. No entanto, se usada corretamente, a nimesulida pode ser menos prejudicial ao estômago do que outros anti-inflamatórios, devido à sua seletividade em relação à enzima ciclooxigenase 2. A nimesulida é considerada agravante em casos de problemas hepáticos, visto que estudos mostraram que seu uso pode causar colestase intra-hepática e necrose hepática. Ainda há incerteza sobre o grau de hepatotoxicidade da nimesulida, uma vez que pesquisas adicionais estão em andamento.

LIMA, et al (2018)	Ácido Acetilsalicílico (AAS)	Inibe principalmente a COX-1, responsável pela produção de prostaglandinas envolvidas na proteção da mucosa do estômago e na agregação plaquetária, contribuindo para a coagulação sanguínea. A inibição da COX-1 reduz a formação dessas prostaglandinas, o que pode levar a um efeito antiinflamatório, analgésico e antipirético. Além disso, o ácido acetilsalicílico também possui efeitos antiplaquetários, reduzindo a agregação das plaquetas e diminuindo a tendência à formação de coágulos sanguíneos.	indução de lesões gástricas. O AAS pode desencadear broncoespasmo e crises de asma. Devido ao efeito inibitório da agregação plaquetária, o qual pode persistir por vários dias depois a administração, por isso pode desencadear sangramentos e até mesmo hemorragias. Em paciente que sofram de deficiência na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) o ASS pode induzir a hemólise ou anemia hemolítica	Os AINEs são usados para tratar inflamações, dores leves e moderadas, e podem ser adjuvantes em pós-operatórios e no controle da febre. O AAS, pioneiro entre os fármacos sintéticos, é um dos mais vendidos e amplamente utilizados para combater dores leves. No entanto, seu uso requer cautela e é contraindicado em casos de hipersensibilidade e úlcera péptica. Gestantes, idosos e recém-nascidos também devem usar com cuidado e acompanhamento. O uso crônico e irracional desses medicamentos pode levar a sérias complicações, incluindo riscos gastrintestinais, cardiovasculares, cerebrovasculares, trombóticos, renais, gestacionais e fetais. Portanto, é importante seguir as orientações médicas ao utilizá-los.

CHAVES; RIBEIRO. (2022)	Nimesulida	É um anti-inflamatório não esteroidal (AINEs) seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2), pertencente à classe da sulfonanilida. Ou seja, atua inibindo seletivamente a cox 2.	A nimesulida também pode causar reações cutâneas fatais ,insuficiência hepática fulminante, hepatite aguda e insuficiência renal terminal. As lesões hepáticas são colestase e necrose hepatocelular e estão relacionadas ao estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial causados pelo fármaco. A nimesulida tem um metabólito ativo que é a hidroxinimesulida. Este é excretado, em grande quantidade, na urina. Em casos de insuficiência hepática, a farmacocinética da nimesulida sofre alterações, o que ocasiona o acúmulo da hidroxi-nimesulida no fígado, tornando-a um agente hepatotóxico A disfunção hepática é causada pela desorganização das células do fígado e por um influxo neutrofílico, o que contribuiu para o crescimento do dano histopatológico causado pela nimesulida por meio da proteína fosfatidilinositol 3-quinase.	A nimesulida é um fármaco citotóxico por resultar em lesões, inibição da proliferação celular e morte celular dos hepatócitos expostos a ela. Em 2007, a Sociedade Internacional de Boletins sobre Drogas (ISDB) orientou a retirada da nimesulida do mercado devido a sua hepatotoxicidade. É um fármaco restrito no Reino Unido, Canadá, Japão, EUA, Nova Zelândia e Austrália. No Brasil, apresenta tarja vermelha, sendo vendido sob prescrição médica.
KWON, et al. (2019)	Nimesulida	AINE seletivo para COX-2.	A hepatotoxicidade induzida pela nimesulida foi relatada pela primeira vez em 1997 e casos graves e até fatais de lesão hepática foram relatados em pacientes que receberam tratamento com nimesulida. Consequentemente, o uso de nimesulida foi restringido ou retirado do mercado em 2002 na Espanha e Finlândia, seguido por vários outros países. Nessa análise de relatos de casos e séries de casos, a maioria dos casos de hepatotoxicidade associada à nimesulida ocorreu em pacientes idosos e do sexo feminino.	A nimesulida está associada a um risco aumentado de lesão hepática. Todavia mais estudos de hepatotoxicidade induzida por nimesulida são necessários para avaliar o risco, bem como para melhor quantificar o risco absoluto, de hepatotoxicidade associada à nimesulida por idade, sexo, dose e duração do tratamento.

CORREA; BARONI; CADORE. (2010)	Ibuprofeno	O ibuprofeno é um derivado do ácido propiônico. Os AINEs agem bloqueando a cascata do ácido aracdônico e a produção de mediadores pró-inflamatórios, como as prostaglandinas, por meio da inibição não seletiva da enzima cicloxigenase (COX 1 e 2)	Recomenda-se cautela ao iniciar o tratamento com ibuprofeno em pacientes com desidratação significativa. Assim como para os demais antiinflamatórios não-esteroidais (AINE'S). A administração prolongada de ibuprofeno resultou em necrose papilar e outras alterações patológicas renais. Foi observada toxicidade renal em pacientes nos quais prostaglandinas renais apresentam um papel compensatório na manutenção da perfusão renal.	Dessa forma, pode-se concluir que o ibuprofeno é um AINE não seletivo, ou seja, inibe a COX-1 e a COX-2, possuindo efeito analgésico e possuindo ação anti-inflamatória. Age diminuindo a formação de precursores das prostaglandinas e das tromboxanos a partir do ácido araquidônico.
DA COSTA ALVES. (2014)	Ibuprofeno	É um ácido fraco que atua por inibição não- seletiva das isoformas enzimáticas 1 e 2 da cicloxigenase (COX), que catalisam a formação de prostaglandinas e tromboxano a partir do ácido araquidónico. Desta forma, a inibição da COX representa o passo limitante da velocidade de formação de prostaglandinas que se encontram no local da inflamação. A enzima COX-1 manifesta-se em muitos tipos de tecidos, incluindo os do trato gastrointestinal em que forma uma citoproteção no sistema gástrico, levando a sua inibição à formação de úlceras. Por outro lado, a COX-2 está presente num menor tipo de células, funcionando como mediador chave na cascata da inflamação e resposta da dor e da febre.	Os AINEs podem causar um aumento no risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves, infarto do miocárdio e derrame, que podem ser fatais. O risco pode aumentar com a duração do uso. Pacientes com doença cardiovascular conhecida podem estar sob um risco maior. A fim de minimizar o risco potencial para um evento cardiovascular em pacientes tratados com ibuprofeno a menor dose eficaz deve ser usada pelo menor tempo possível. Médicos e pacientes devem estar alertas para o desenvolvimento de tais eventos, mesmo na ausência de sintomas cardiovasculares prévios. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e/ou sintomas de toxicidade cardiovascular grave e as medidas a serem tomadas se isso ocorrer.	O ibuprofeno é um agente anti-inflamatório não esteroidal, que inibe a produção de prostaglandinas, o que gera atividade anti-inflamatória. Assim como os demais antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), a administração prolongada de ibuprofeno resultou em alterações patológicas renais além do aumento do risco de eventos trombóticos.

4. CONCLUSÃO

Com base nas informações apresentadas acima, fica claro que o uso excessivo dessa classe de medicamentos pode acarretar prejuízos à saúde dos pacientes. Os efeitos adversos mais significativos incluem danos renais, hepatobiliares e gastrointestinais.

Portanto, é de extrema importância que os pacientes sejam devidamente informados sobre os sinais e sintomas de toxicidade associados, bem como as medidas a serem adotadas em caso de ocorrência.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATLOUNI, Michel. **Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais.** Sociedade Brasileira de Cardiologia. São Paulo, v.94, n.4, p. 556-563, Fev/Fev. 2010.

BRUM, Lucimar Filot da Silva; ROCKENBACH, Liliana; BELLICANTA, Patrícia Lazzarotto. **Farmacologia básica**. Porto Alegre: SER - SAGAH, 2018.

CHAVES, Rafaela Oliveira; RIBEIRO, Nicole Dias Rodrigues. **Danos causados pela toxicidade da nimesulida: uma revisão de literatura**. 2022.13f. Tese - Centro universitário UNA, Itabira, 2022.

CORREA, Cleiton Silva; BARONI, Bruno; CADORE, Eduardo Lusa. **Ação ergogênica e utilização de anti-inflamatórios não esteroidais e ibuprofeno no esporte**. EFDeportes, Buenos Aires, n. 144, 2010.

DA ANDRADE AOYAMA, Elisângela; DELMÃO, Fabricio Mendes. A**NTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES) MAIS VENDIDOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS: REVISÃO DE LITERATURA**. Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, 2021.

DA COSTA ALVES, Liliana Andreia Gonçalves. **Avaliação da Ecotoxicidade do Ibuprofeno e seus Metabolitos usando Microalgas**. 2014.

DA SILVA, Jerusa Marques; MENDONÇA, Patrícia Pereira; PARTATA, Anette Kelsei. **Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais.** Rev Cient ITPAC, v. 7, n. 4, p. 5-12, 2014.

DE SOUSA, Jorlan Modesto; DE ARAÚJO NETO, Manoel Felipe; PARTATA, Anette Kelsei. **AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DA NIMESULIDA E SEU GRAU DE HEPATOTOXIDADE.**

DE ANDRADE AOYAMA, Elisângela; DELMÃO, Fabricio Mendes. **ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES) MAIS VENDIDOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS: REVISÃO DE LITERATURA**. Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde, 2021.

KWON, Jeongyoon et al. Nimesulide-induced hepatotoxicity: **A systematic review and meta-analysis**. PLOS One. Japão, v.14, n.1, p. 1-18, Dez/Jan. 2019.

LIMA, Alana Silva; DE OLIVEIRA ALVIM, Haline Gerica. **Revisão sobre Antiinflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico**. Revista de Iniciação Científica e Extensão, v. 1, n. Esp, p. 169-174, 2018.

LIMA, Clara Paiva et al. **Avaliação farmacêutica dos riscos do uso dos anti-inflamatórios não esterodais**. Unisanta Health Science, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2020.

LOBATO, Arthur Henrique Pereira; WIIRZLER, Luiz Alexandre Marques; CUMAN, Roberto Kenji Nakamura. **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA E TOXICIDADE GÁSTRICA DE DERIVADOS SINTÉTICOS DO NAPROXENO**.

LUCAS, Guillherme Nobre Cavalcanti et al. **Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais**. Brazilian Journal of Nephrology, v. 41, p. 124-130, 2018.

MARQUEZ, Carolinne de Oliveira; SERAFIM, Kézia Vitória Pereira. **Interações medicamentosas no uso abusivo de anti-inflamatórios e seu impacto na saúde dos idosos**. **Scire Salutis**, v. 12, n. 1, p. 287-295, 2022.

MELGAÇO, Sarah Suyanne Carvalho et al. **Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 43, n. 4, p. 382-390, 2010.

PANCOTE, Camila Garcel; DE TOLEDO, Luciani Gaspar. Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos-UNILAGO, 2014.

SCHALLEMBERGER, Janaína Barden; PLETSCH, Marilei Uecker. Riscos do uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Salão do Conhecimento, 2014.DE SOUSA[1], Jorlan Modesto; DE ARAÚJO NETO, Manoel Felipe; PARTATA, Anette Kelsei. **AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DA NIMESULIDA E SEU GRAU DE HEPATOTOXICIDADE**.

ALTERAÇÕES GENÉTICAS
associadas ao uso de
MEDICAMENTOS



www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora

www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora

Ano 2023

LIGEM

ALTERAÇÕES GENÉTICAS
associadas ao uso de
MEDICAMENTOS



www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora

www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena Editora

Ano 2023

LIGEM